



Espacenet

Bibliographic data: JP 2001163770 (A)

INTRAORALLY RAPID DISINTEGRATION TABLET AND METHOD FOR PRODUCING THE SAME

Publication date: 2001-06-19
Inventor(s): SUZUKI HIDESHI; SHU NENRYO; HIRONAKA KENJI; ITO KUNIO ±
Applicant(s): YANSEN KYOWA KK ±
Classification:
- international: A61K47/26; A61K9/20; (IPC1-7): A61K47/26; A61K9/20
- European:
Application number: JP19990348903 19991208
Priority number(s): JP19990348903 19991208
Also published as:
• [JP 3435664 \(B2\)](#)

Abstract of JP 2001163770 (A)

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide an intraorally rapid disintegration tablet that has a suitable hardness and rapid disintegration in the oral cavity and a method for manufacturing the same. **SOLUTION:** The objective intraorally rapid disintegration tablet comprises a co-crushed mixture of a saccharide and a disintegrator, and preferably further a tableting mixture of an uncrushed saccharide and a disintegrator. Then, the mixture is compression-molded by the direct tableting method (the tableting process) to give the objective intraoral rapid disintegration tablet.

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2001-163770

(P2001-163770A)

(43)公開日 平成13年6月19日 (2001.6.19)

(51)Int.Cl.⁷

A 6 1 K 9/20
47/26

識別記号

F I

A 6 1 K 9/20
47/26

テ-マト⁸ (参考)

4 C 0 7 6

審査請求 未請求 請求項の数12 O L (全 11 頁)

(21)出願番号

特願平11-348903

(22)出願日

平成11年12月8日 (1999.12.8)

(71)出願人 595023574

ヤンセン協和株式会社

東京都品川区東五反田3丁目1番地5号

高輪台第一生命ビル

(72)発明者 鈴木 英志

神奈川県平塚市中原2丁目2番地20号

(72)発明者 朱 年亮

静岡県駿東郡長泉町上土狩45番地1号

(72)発明者 弘中 賢二

静岡県沼津市三園町8丁目5番地

(74)代理人 100060782

弁理士 小田島 平吉 (外2名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 口腔内速崩壊型錠剤及びその製造方法

(57)【要約】

【課題】 適度な硬度及び口腔内での速やかな崩壊性を持つ口腔内速崩壊型錠剤及びその製造方法を提供すること。

【解決手段】 糖類と崩壊剤との混合物の共粉碎物と糖類の未粉碎物に、好ましくは糖類及び崩壊剤の未粉碎物との打錠用末を含んでなり、かつ直接打錠法により圧縮成形(打錠工程)して得ることのできる口腔内速崩壊型錠剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 糖類及び崩壊剤を含有する混合物の共粉碎物、並びに糖類の未粉碎物を含んでなる打錠用末の圧縮成形物であり、かつ、適度な硬度と速やかな崩壊性を有する口腔内速崩壊型錠剤。

【請求項2】 打錠用末が崩壊剤の未粉碎物を更に含む請求項1記載の錠剤。

【請求項3】 打錠用末が薬効成分を更に含む請求項1又は2記載の錠剤。

【請求項4】 難水溶性薬効成分が糖類及び崩壊剤を含有する混合物中に含められた請求項3記載の錠剤。

【請求項5】 糖類が単糖及び二糖並びにそれらの糖アルコールからなる群より選ばれる少なくとも1種である請求項1～4のいずれかに記載の錠剤。

【請求項6】 崩壊剤として、クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチル澱粉ナトリウム及び部分 α 化澱粉からなる群より選ばれる少なくとも1種である請求項1～5記載の錠剤。

【請求項7】 薬効成分が、睡眠鎮静薬、抗不安薬、向精神病薬、抗パーキンソン薬、解熱鎮痛消炎薬、抗ヒスタミン薬、血圧降下薬、高脂血症用薬、糖尿病用薬、気管支拡張薬、骨格筋弛緩薬、抗真菌薬、抗生物質、消化性潰瘍用薬、消化管運動賦活薬及びビタミンからなる群より選ばれる請求項3～6のいずれかに記載の錠剤。

【請求項8】 糖類及び崩壊剤を、それぞれ、重量比3：1～19：1で含有する混合物の共粉碎物を、錠剤の総重量当たり20～50重量%で含む請求項1～7のいずれかに記載の錠剤。

【請求項9】 酸味料、発泡剤、人工甘味料、香料、滑沢剤及び着色剤からなる群より選ばれる少なくとも1種を更に含有する請求項1～8のいずれかに記載の錠剤。

【請求項10】 糖類及び崩壊剤を含有する混合物を磨碎型粉碎機で共粉碎し、こうして得られた共粉碎物を糖類の未粉碎物又は糖類及び崩壊剤の未粉碎物と物理混合して打錠用末を形成し、次いで該打錠用末を直接打錠法にて圧縮成形する工程を含んでなる請求項1又は2記載の錠剤の製造方法。

【請求項11】 薬効成分を共粉碎工程又は打錠用末を形成する工程で含まれる請求項10記載の製造方法。

【請求項12】 難水溶性薬効成分を共粉碎工程で含まざる請求項11記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は特定の物理的形態により特徴づけられた医薬製剤に関し、より具体的には基体が粉碎物と未粉碎物から形成される口腔内速崩壊型錠剤及びそれらの製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】高齢化社会が急速に進む中、従来の医薬

品経口固形製剤、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤などでは服用する際に困難をきたすことがある。高齢者の場合、嚥下能力の低下から錠剤及びカプセル剤の服用はそれらの大きさに左右され、顆粒剤及び散剤に関しては、それらが口腔内に残留すると不快感が残ることになる。また、上記経口固形製剤は服用時に水を必要とすることから、服用の困難性により多量の水を要するケースも多い。高齢者ほど慢性疾患の罹患率が高くなるため、近年、長期投与の服用に適した、飲み易くかつ取り扱い易い実用的な製剤の開発が望まれている。例えば、口腔内速崩壊型錠剤、ペースト状製剤、ゼリー状製剤が挙げられており、特に、口腔内速崩壊型錠剤は服用後口腔内で速やかに崩壊または溶解するため、水なしでも場所や時間を問わず適宜容易に服用でき、高齢者のみならず小児などにも適した製剤とされている。

【0003】一般に、錠剤の崩壊性と硬度は互に相反する関係にあり、崩壊性を高めるには硬度を低下しなければならない。しかしながら、錠剤硬度は、製造、包装及び流通過程、更には服用時の包装からの取り出しなどにおいて重要な要素となる。硬度が不十分な錠剤は、上記各過程においてその形状を保持できず、更に用量の正確な投与にも困難をきたすこととなる。そのため、適度な硬度及び速やかな崩壊性を有する口腔内速崩壊型錠剤の製造技術の開発が望まれており、以下のような種々の手段が提案されている。

【0004】例えば、口腔内速崩壊型錠剤として、薬効成分をキャリアーとなるマトリックス中に溶解後凍結乾燥して製造する錠剤が知られている（マニュファクチュアリングケミスト、Manuf. Chemist. Feb. 36-37 (1990)）。しかし、この製造方法では、凍結乾燥の製造設備が必要であると共に製造に長時間を要するため製造コストが高くなる傾向がある。また、得られる錠剤は、汎用包装材であるPTP（Press Through Package）包装から押し出せない程硬度が低いため、容器裏面のシールを剥がして錠剤を取り出す特殊な包装材が必要となる。製造工程や包装材からの取り出し時に錠剤の崩れや割れが生じ易く、取り扱い性は高齢者用として満足できるものではない。

【0005】一方、湿式造粒物を圧縮成形して製造する口腔内速崩壊型錠剤として、例えば、特開平5-271054号公報には、薬効成分、糖類及びその粒子表面が湿る程度の水分を含む造粒物を打錠して製造された錠剤が記載されている。また、国際公開WO95/20380号公報には、成形性の低い糖類及び成形性の高い糖類を含有する造粒物を圧縮成形して製造された錠剤が記載されている。これらの錠剤の製造方法には、生理学的に許容される有機溶媒または水を噴霧し乾燥する湿式造粒工程が採用されている。更に、特開平8-291051号公報には、薬効成分、水溶性結合剤及び水溶性賦形剤を含む造粒物を圧縮成形した後、追加の工程として、特

殊な装置による加湿及び乾燥工程を必要とする製造方法が記載されている。また、国際公開WO 97/47287号公報には、薬効成分、平均粒子径30μm以下の糖類及び崩壊剤を含有する混合物を、造粒後圧縮成形する口腔内速崩壊型錠剤の製造方法が記載されている。この製造方法は、造粒工程前に糖類を粉碎処理し、配合される糖類の粒子径が前記のように30μm以下に調整されることに特徴がある。なお、このような湿式造粒工程は打錠する際の各成分の圧縮性を改善し錠剤硬度を高めるのに必要であるが、加湿や乾燥を伴うため水や熱に対し不安定な薬効成分が適応できないなどの問題を残している。

【0006】更に、上記刊行物に開示された口腔内速崩壊型錠剤が難水溶性薬効成分を含有する場合には、その薬効成分の生体内への吸収率の向上を図るために、薬効成分の溶出性を改善する何等かの工程を製造過程に含める必要がある。このような工程として、例えば、薬効成分と製剤添加物の複合体形成、固体分散体や混合粉碎手法による薬効成分粒子の微細化などが挙げられる。しかし、いずれの手法を用いるにせよ、新たな工程を追加するため製造工程がより煩雑になる。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】したがって、本発明の目的は、適度な硬度及び口腔内での速やかな崩壊性を持ち、しかも煩雑な工程を経ることなく簡便に得ることができる口腔内速崩壊型錠剤及びその製造方法を提供することにある。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決すべき観察検討した結果、錠剤の添加剤として常用されている糖類及び崩壊剤を混合物とし、それらを共粉碎して得られる微細化された粒子混合物（又は共粉碎物）を未処理の糖類と組み合わせて使用すると、従来の錠剤化に必須であった溶解、凍結、造粒、加湿、乾燥工程を介すことなく、直接打錠法により目的とする口腔内速崩壊型錠剤が得られることを見出した。

【0009】こうして本発明によれば、糖類及び崩壊剤を含有する混合物の共粉碎物、並びに糖類の未粉碎物を含んでなる打錠用末の圧縮成形物であり、かつ、適度な硬度と速やかな崩壊性を有する口腔内速崩壊型錠剤、が提供される。

【0010】また、本発明によれば、前記口腔内速崩壊型錠剤の効率のよい製造方法であって、（A）糖類及び崩壊剤を含有する混合物を磨碎型粉碎機で共粉碎する工程、（B）こうして得られた共粉碎物を糖類の未粉碎物又は糖類及び崩壊剤の未粉碎物と物理混合して打錠用末を形成する工程、（C）次いで該打錠用末を直接打錠法にて圧縮成形する工程、を含んでなる製造方法が提供される。

【0011】以下、本発明を詳細に説明する。本発明の

口腔内速崩壊型錠剤において、「適度な硬度」とは、具体的に後述する通例の硬度試験で3kg以上、好ましくは5kg以上となり、通常の製造工程及び流通過程で錠剤の摩耗による重量減少、欠け割れがほとんどない硬度を意味する。更に、本発明の錠剤硬度が3kg以上であることは、PTP包装のみならず、ガラス、プラスチックなどの容器に錠剤を封入したボトル容器にも適用可能、すなわち、流通過程で生じる錠剤間または錠剤-容器壁間の接触に十分耐えうると考えられる。また、「速やかに崩壊」とは、健康な成人に経口投与される際に水を服用することなく、唾液により口腔内において1分30秒以内、好ましくは1分以内、更に好ましくは40秒以内に錠剤全量が崩壊・分散する程度の崩壊性を意味する。なお、口腔内の乾いた或いは唾液の少ない人においては、口腔内を濡らす程度の水を用いることにより本錠剤を適用することができる。更に、本錠剤を通常の錠剤と同様に水と共にそのまま服用しても何ら差し支えない。

【0012】本発明において、主賦形剤として使用する糖類とは、医薬製剤の技術分野で使用される单糖及び二糖、並びにそれらの糖アルコールを意味する。これらの具体的なものとしては、マンニトール、エリスリトール、キシリトール、乳糖及びグルコース、更に、マルトース、ソルビトース、トレハロース、ショ糖及び果糖などを挙げることができる。これらは単独でも2種以上組み合わせても用いることができる。前者のマンニトール、エリスリトール、キシリトール、乳糖などが好ましいが特に、マンニトールは、適度な甘味と冷涼感があること、吸湿性が小さいこと、適度な硬度及び速やかな崩壊性が得やすいことから、嗜好性、安定性及び製造性の面で有利である。上記各公報に開示された口腔内速崩壊型錠剤において、マンニトールのような成形性の低い糖類を使用する場合、例えば、成形性の低い糖類に成形性の高い糖類を添加して造粒（国際公開WO 95/20380号公報参照）、或いは錠剤中に含まれる成形性の低い糖類の全量を粉碎した後に崩壊剤を添加して造粒（国際公開WO 97/47287号公報参照）することにより、打錠工程での圧縮成形性を高める手法が記載されている。しかし、本発明においては、成形性の低い糖類でも未粉碎の状態で錠剤中に80重量%程度含むことができること、加湿や乾燥を伴う湿式造粒工程を必要としないことなどの特徴を有している。

【0013】一般に、錠剤硬度を高めるには、水溶性結合剤として、例えば、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルアルコールなどが使用されているが、通常の圧縮成形過程で得られる錠剤は速やかな崩壊性を示さない。本発明では、このような水溶性結合剤を使用せずに、糖類と崩壊剤の共粉碎物を適量添加するため、造粒工程を必要としない簡便な直接打錠法により、適度な硬度を有

しきつ口腔内で速やかに崩壊する錠剤を成形することができる。理論により拘束されるものでないが、本発明の錠剤にしたがえば、特定の粉碎方法により微粉細化された糖類及び崩壊剤の粒子又は粉末を、これらの粒子に比しかなり大きな未粉碎糖類粒子等に添加して使用することとで、各粒子間又は粉末間の接触面積が有意に増大し、そのため、これらの粒子の混合物を圧縮成形するだけで、一定の硬度を有するが、他方、水溶性高分子等の結合剤を実質的に利用しないので、速やかな崩壊性を示すものと考えられる。

【0014】このような作用を奏するために、前述の糖類と組み合わせて使用できる崩壊剤としては、例えば、クロスボビドン、クロスカルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチル澱粉ナトリウム、部分 α 化澱粉などが挙げられ、これらは単独でも2種以上組み合わせても用いることができる。このような崩壊剤の中では、クロスボビドン及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが、所望の錠剤の硬度及び崩壊性を達成する上で好ましい。

【0015】本発明の主たる特徴の一つは、糖類及び崩壊剤を含有する混合物の共粉碎物を使用することにある。共粉碎物とは、糖類と崩壊剤が混合物として一緒に粉碎にかけられたものであることを意味する。したがって、詳細には後述するが、糖類と崩壊剤を個別に粉碎して得た混合物より本発明にしたがう共粉碎物では、一方が他方の粉碎助剤として作用することが予測されるため微細化が一層促進されるものと考えられる。

【0016】このような共粉碎物を提供するための糖類と崩壊剤の使用割合は、本発明の目的に沿う限り如何なる割合であってもよいが、一般的に、糖類対崩壊剤は、重量比で、3:1~19:1の範囲に設定するのが好ましい。

【0017】本発明にしたがう錠剤では、上記共粉碎物以外の材料として、前記糖類の未粉碎物又は糖類の未粉碎物及び崩壊剤の未粉碎物を含んでなり、これらの材料が打錠用末を形成し圧縮成形されている。また、本発明の錠剤は、上述の適度な硬度と速やかな崩壊性を有する圧縮成形物であることも要件である。以上のような要件を具備するには、共粉碎物は、錠剤総重量当たり20~50重量%を占めることが好ましい。20重量%未満では、適度な硬度を達成することが困難である場合が多く、また50重量%を超えると速やかな崩壊性が損なわれる場合がある。

【0018】通常、上記打錠用末200mgを、直径(Φ)8mmの杵を用い、単発打錠機にて打錠圧1000kgで打錠したとき、硬度3kg以上を有し、かつ口腔内で1分30秒以内に崩壊する錠剤を得ることができる。上記のような共粉碎の使用に加え、上記崩壊剤は、一般的に粒子間の結合を促進する効果をある程度有しているため、その配合量によって錠剤の速崩壊性を維持し

つつ錠剤硬度を高めることに寄与する場合もある。しかし、マンニトールのような成形性の低い糖類の一部を共粉碎物の形態で使用しない場合には、圧縮成形物に適度な硬度を保持するために上記崩壊剤を多量に含める必要がある。しかしこうして製造される錠剤は、服用時に口腔内における崩壊剤の残留による不快感が残る可能性が高く、水なしで服用容易な口腔内速崩壊型錠剤を提供することができない。なお、マンニトールと崩壊剤の共粉碎物を使用する代わりに、マンニトール及び崩壊剤の各単味粉碎物を混合し、次いでマンニトールの未粉碎物或いはマンニトール及び崩壊剤の未粉碎物に添加しても、適度な硬度を有する圧縮成形物を得ることは極めて困難であった。

【0019】本発明において用いられる薬効成分は、経口で摂取できるいかなる医薬成分も含むことができ、水溶性のみならず難水溶性薬効成分も使用することができる。更に、苦味のないか少ないものが好ましいが、苦味を有するものでも使用できる。このような薬効成分として、睡眠鎮静薬、例えば、エスタゾラム、ニトラゼパム、フェノバルビタールナトリウムなど、抗不安薬、例えば、ジアゼパム、クロルジアゼポキシドなど、向精神病薬、例えば、リスペリドン、ピモジド、クロルプロマジンなど、抗パーキンソン薬、例えば、レボドバ、塩酸アマンタジンなど、解熱鎮痛消炎薬、例えば、アセトアミノフェン、イブプロフェン、インドメタシンなど、抗ヒスタミン薬、例えば、塩酸ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸ホモクロルシクリジンなど、血圧降下薬、例えば、ニフェジピン、ベシル酸アムロジピン、塩酸デラプリルなど、高脂血症用薬、例えば、クリノフィラート、ニコモールなど、糖尿病用薬、例えば、トルブタミド、グリクロピラジドなど、気管支拡張薬、例えば、テオフィリン、塩酸ピルブテロールなど、骨格筋弛緩薬、例えば、メトカルバモール、クロルゾキサゾンなど、抗真菌薬、例えば、イトラコナゾール、フルコナゾールなど、抗生物質、例えば、セファレキシン、エリスロマイシンなど、消化性潰瘍用薬、例えば、シメチジン、ファモチジンなど、消化管運動賦活薬、例えば、シザプリド、塩酸イトプリドなど、ビタミン、例えば、アスコルビン酸、塩酸ビリドキシンなどが挙げられる。これらの薬効成分は、1種または2種以上を組み合わせて含むことができる。

【0020】上記薬効成分は、糖類と崩壊剤の混合物の共粉碎工程中、或いはその共粉碎物と糖類の未粉碎物などの打錠用末中に添加することができる。なお、薬効成分が難水溶性の場合は、錠剤からの薬効成分の溶出性を高めて投与後の生体内吸収率を改善するために、糖類と崩壊剤の混合物中に薬効成分を含めた後、粉碎工程にかけて薬効成分粒子を微細化することが好ましい。本発明において、「難水溶性薬効成分」とは、水への溶解度が約0.1mg/ml以下で、比較的安定な結晶性を有す

る薬効成分を意味する。なお、本発明の錠剤において、最終製品である錠剤中の薬効成分の含有量は、薬効成分の種類などによって異なるが、通常0.05～60重量%、好ましくは0.5～30重量%程度である。ただし、薬効成分が水溶性かつその配合率が錠剤中の10重量%以上となる場合は、共粉碎物と糖類の未粉碎物などの物理混合物中に添加し、打錠用末とするのが好ましい。

【0021】打錠用末は、本発明の効果に悪影響を及ぼさない限り、錠剤の製造に一般に用いられる種々の添加剤を含むことができる。ただし、本発明では先に述べた共粉碎物の使用により錠剤硬度を高めていると考えられることから、一般に知られている結合剤は必ずしも使用する必要はない。結合剤以外の添加剤としては、酸味料、例えば、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸など、発泡剤、例えば、重曹、炭酸ナトリウムなど、人工甘味料、例えば、アスパルテーム、サッカリンナトリウム、ステビアなど、香料、例えば、レモン、オレンジ、メントールなど、滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ショ糖脂肪酸エステル、タルクなど、着色剤、例えば、食用黄色5号、食用赤色2号及び食用青色2号などの食用色素、食用レーキ色素、酸化鉄など、を挙げることができる。これらの添加剤は、1種または2種以上を組み合わせて使用することができ、糖類と崩壊剤の混合の共粉碎工程中、或いはその共粉碎物と糖類の未粉碎物などの物理混合工程中で、適宜適量添加することができる。

【0022】次に、本発明の製造方法について詳述する。本発明の製造方法においては、まず、上記主賦形剤である糖類の一部に上記崩壊剤を添加した後、粉碎することで糖類と崩壊剤の混合物の共粉碎物を調製する。その際、必要に応じて薬効成分及びその他の添加剤を同時に添加して共粉碎物を調製してもよい。特に、難水溶性薬効成分の場合は、この混合物の共粉碎工程に添加することにより薬効成分粒子の微細化が可能であり、製造工程を変更または追加することなく難水溶性薬効成分の溶出性を容易に改善することができる。このことは、例えば、難水溶性薬効成分を糖類などの低分子量水溶性賦形剤と共に粉碎すると、薬効成分の物理化学的特性、例えば、結晶形などを変えることなく、容易に1～数μm、場合によっては1μm以下まで微細化できることが公知であることからも理解できるであろう（粉体と工業、24、53-59（1992）参照）。また、難水溶性薬効成分を上記崩壊剤であるクロスポビドンと共に粉碎すると、薬効成分の溶出性が改善されることも公知である（コリドン®、Kollidon®、第2版、BASF、pp. 171-173（1993））。これらの事実から、本発明の共粉碎物中に存在しうる糖類、崩壊剤及び薬効成分が効率よく微細化されていることが理解できるであろう。

【0023】上記混合物の粉碎工程は、従来から慣用されている水を使用しない乾式粉碎法であるが、好ましく

用いることができる粉碎機は磨碎型、例えば、乳鉢、ボールミル、ロッドミル、振動ボールミル、振動ロッドミルなどである。具体的には、例えば、共粉碎物中に糖類と崩壊剤が重量比で3:1～19:1になるように振動ロッドミル内に仕込み、使用する機種及び仕込み量、量比などによって異なるが、5分以上、好ましくは5～20分間粉碎する。薬効成分及びその他の添加剤を必要量添加して同時に粉碎する場合も同様である。ただし、難水溶性薬効成分を添加する際には、錠剤からの薬効成分の所期の溶出性が達成されるように、仕込量及び粉碎時間を設定する必要がある。製造温度は、一般に室温（20～30°C程度）でよく、特に調整する必要はないが、温度に関しては、粉碎過程での種類などの吸湿を考慮して、相対湿度を60%以下とすることが製造上好ましい。また、衝突型の粉碎機、例えば、ハンマーミル、ジェットミルなどでは、一般に十分に粉碎することができず、適度な硬度に劣る錠剤しか得られない場合が多く、難水溶性薬効成分の溶出性を改善する目的上、このような粉碎機の使用は避ける方がよい。

【0024】次に、上記粉碎工程で得られた共粉碎物を、糖類の未粉碎物又は糖類の未粉碎物及び崩壊剤の未粉碎物と物理混合し、打錠用末とする。その際、必要に応じて薬効成分及びその他の添加剤を同時に添加し、打錠用末を調製することができる。この混合工程では、通常の物理混合に用いられる、ビニール袋、V型混合機などが使用されるが、これらの手段に限定されない。ただし、混合回数または時間は、打錠用末における薬効成分の均一性を保持し、圧縮成形時の打錠障害（例えば、スティッキング）を防止するために必要に応じて配合された滑沢剤の効果などを勘定して設定する。なお、打錠用末の流動性が低い場合には、打錠工程で得られる錠剤の硬度及び崩壊性に対して悪影響を及ぼさない限り、この混合工程に用いられる上記主賦形剤である糖類の一部を予め適当な方法により造粒しておいてもよい。

【0025】打錠工程では、一般に粉末の圧縮成形に常用されている打錠機、例えば、単発打錠機或いはロータリー式打錠機を使用することができる。打錠圧は、例えば、打錠用末200mgを、直径（φ）8mmの杵及び単発打錠機を用いて打錠する場合、通常、200～1500kg、好ましくは500～1000kg程度に設定する。打錠時の温度は、通常室温（20～30°C程度）でよく、特に調整する必要はない。本発明の口腔内速崩壊型錠剤は適度な硬度を有しているため、円形、橢円形、カプセル形などの所望される形状に加工することができる。このような錠剤の直径或いは長径は、通常6～15mmであり、その重量は、通常、80mgから1000mgとなるが、これに限定されるものではない。また、錠剤に分割するための割線を刻んだ分割錠とすることも可能であり、半錠投与が多く望まれる高齢者医療において特に有用である。更に、これらの錠剤は、その硬

度及び崩壊性に悪影響を及ぼさない程度に、一般に被覆製剤の製造で用いられるコーティング方法にて被覆されてもよい。

【0026】本発明の口腔内速崩壊型錠剤は、適度な硬度及び口腔内での速やかな崩壊性を有しているため、飲み易くかつ取り扱いが容易である。したがって、含有する薬効成分に応じて適用される患者、特に高齢者の長期投与の服用に適しており、また、小児患者の予防や治療にも用いることができる。

【0027】本発明の製造方法によれば、汎用の粉碎機、混合機、打錠機を使用できるため従来の製造装置がそのまま利用できる。更に、薬効成分の溶解特性により製造工程を変更または追加する必要もない。したがって、本発明の製造方法は、煩雑な工程を経ることなく製造工程が極めて簡便であり、製造コスト、製造時間などの面から、従来の口腔内速崩壊型錠剤の製造方法に比較して有利である。

【0028】

【実施例】以下、実施例、比較例及び評価試験を挙げて本発明を詳述するが、これらは本発明を限定することを意図するものではない。

【0029】評価試験は以下の方法で行った。

(1) 硬度測定

錠剤の直径方向の破壊強度を錠剤硬度計 (TBH28、エルウェカ社製) にて測定した。測定は3回行われ、結果は3回の平均値を表す。

(2) 厚み測定

錠剤の厚みをマイクロメーター (SM-528、テックロック社製) にて測定した。測定は3回行われ、結果は3回の平均値を表す。

(3) 口腔内崩壊試験

健康な成人男子の口腔内に水なしで本発明の口腔内速崩壊型錠剤を含ませ、錠剤が口腔内の唾液のみで完全に崩壊・分散するまでの時間を測定した。試験は3人で行わ

れ、結果は3人の平均値を表す。

(4) 溶出試験

溶出試験器 (NTR-VS3、富山産業社製) にて、薬効成分5mg或いはそれを含む錠剤を37°Cの水900mlに投入し、パドルを50rpmで回転させながら、経時的に溶出液を採取した。採取した溶出液を細孔径0.2μmのフィルターで沪過し、その沪液を適宜希釈した後、分光光度計 (UV-2200A、島津製作所社製) を用い、236nmにて吸光度を測定法することにより薬効成分の溶出率を求めた。試験は3回行われ、結果は3回の平均値を表す。

【0030】以下、錠剤の例及び比較試験結果を示す。

【0031】実施例1～3

マンニトール3.6g (東和化成社製) 及びクロスボビドン0.4g (ISPテクノロジー社製) を含む2成分粉末を、振動ロッドミル (T1-100、CMT社製) を用いて20分間粉碎して共粉碎物とした。この共粉碎物3gに未粉碎物のマンニトール6.95g及びステアリン酸マグネシウム0.05g (堺化学工業社製) を添加し、ビニール袋内で100回よく混合して打錠用末を調製した。その後、单発打錠機 (J4、井内盛栄堂) にて、直径(Φ)8mmの隅角平型の打錠用杵を用い、錠剤重量200mg、打錠圧1000kgで打錠して実施例1の錠剤を得た。また、共粉碎物3gに未粉碎物のマンニトール6.75g、クロスボビドン0.2g及びステアリン酸マグネシウム0.05gを添加した後、同様に打錠して実施例2の錠剤を得た。更に、共粉碎物3gに未粉碎物のマンニトール6.55g、クロスボビドン0.4g及びステアリン酸マグネシウム0.05gを添加した後、同様に打錠して実施例3の錠剤を得た。

【0032】実施例1～3の成分組成及び錠剤の評価試験結果を表1に示す。

【0033】

【表1】

表1

	原料名	実施例1	実施例2	実施例3
		重量(%)	重量(%)	重量(%)
共粉碎物	マンニトール	27.0	27.0	27.0
	クロスボビドン	3.0	3.0	3.0
未粉碎物	マンニトール	69.5	67.5	65.5
	クロスボビドン	0.0	2.0	4.0
	ステアリン酸Mg	0.5	0.5	0.5
	計	100.0	100.0	100.0
錠剤特性	打錠圧(kg)	1000	1000	1000
	錠剤厚み(mm)	3.0	3.1	3.1
	錠剤硬度(kg)	7.4	5.4	4.9
	口腔内崩壊時間(秒)	60	43	33

表1より、圧縮成形性の低い未粉碎のマンニトールを約70重量%含む錠剤でも、マンニトール及びクロスボビドンを含有する混合物の共粉碎物を30重量%含有すると、硬度5kg以上で口腔内崩壊時間1分以内の錠剤が直接打錠法にて容易に製造できることがわかる。更に、未粉碎のクロスボビドンを添加すると、その添加量に応じて錠剤硬度は低下したが、4重量%添加した実施例3によると、約5kgの硬度を維持しつつ口腔内崩壊時間が約30秒となり、口腔内速崩壊型錠剤として優れた特性を有していることがわかる。

【0034】比較例1～3

未粉碎物のマンニトール9.65g、クロスボビドン0.3g及びステアリン酸マグネシウム0.05gを、実施例1と同様の方法で混合・打錠を行い、比較例1の錠剤を得た。また、マンニトール4g及びクロスボビド

ン4gを、それぞれ振動ロッドミルで20分間粉碎して単味粉碎物とした。この単味粉碎物のマンニトール2.7g及びクロスボビドン0.3gに、未粉碎物のマンニトール6.95g及びステアリン酸マグネシウム0.05gを添加した後、実施例1と同様の方法で混合・打錠を行い、比較例2の錠剤を得た。更に、単味粉碎物のマンニトール2.7g及びクロスボビドン0.3gに、未粉碎物のマンニトール6.55g、クロスボビドン0.4g及びステアリン酸マグネシウム0.05gを添加した後、実施例1と同様の方法で混合・打錠を行い、比較例3の錠剤を得た。

【0035】比較例1～3の成分組成及び錠剤の評価試験結果を表2に示す。

【0036】

【表2】

表2

	原料名	比較例1	比較例2	比較例3
		重量(%)	重量(%)	重量(%)
単味粉碎物	マンニトール	0.0	27.0	27.0
	クロスボビドン	0.0	3.0	3.0
未粉碎物	マンニトール	96.5	69.5	65.5
	クロスボビドン	3.0	0.0	4.0
	ステアリン酸Mg	0.5	0.5	0.5
	計	100.0	100.0	100.0
錠剤特性	打錠圧(kg)	1000	1000	1000
	錠剤厚み(mm)	3.1	3.2	3.2
	錠剤硬度(kg)	0.7	1.8	2.9
	口腔内崩壊時間(秒)	15	67	38

表2より、未粉碎のマンニトールに未粉碎のクロスボビドンを添加しても錠剤硬度は1kg以下であることがわかる。更に、マンニトール及びクロスボビドンの単味粉碎物を、実施例1及び実施例3と同様の成分組成となるように添加した比較例2及び比較例3の錠剤の硬度は、3kg未満となり、製造工程及び流通過程で崩れない適度な硬度を有する錠剤が得られないことを示す。

【0037】実施例4～6

実施例3の成分組成及び製造方法で錠剤を得た。ただ

し、マンニトール3.6g及びクロスボビドン0.4gを含む2成分粉末の共粉碎時間を、5、10、30分と変化させて、それぞれを実施例4、実施例5及び実施例6とした。

【0038】実施例4～6の錠剤の評価試験結果を表3に示す。

【0039】

【表3】

表3

錠剤特性	実施例4	実施例5	実施例3	実施例6
	粉碎5分	粉碎10分	粉碎20分	粉碎30分
打錠圧(kg)	1000	1000	1000	1000
錠剤厚み(mm)	3.0	3.1	3.1	3.0
錠剤硬度(kg)	3.7	4.0	4.9	6.8
口腔内崩壊時間(秒)	20	25	33	50

表3より、マンニトール及びクロスボビドンの共粉碎物

を調製する粉碎工程において、粉碎時間を長くすると、

錠剤硬度が上昇して口腔内崩壊時間が増加することがわかる。しかし、実施例3の成分組成においては、共粉碎時間が5~30分であれば、錠剤硬度3kg以上で口腔内崩壊時間1分以内の錠剤が得られることが示されている。実施例4では口腔内崩壊時間が約20秒と短く、口腔内速崩壊型錠剤として特に優れた特性を有していた。

【0040】実施例7~10

実施例3と同様の製造方法であるが、その成分組成中のマンニトールを、エリスリトール（日研化学社製）、キ

表4

錠剤特性	実施例7	実施例8	実施例9	実施例10
	エリスリトール	キシリトール	乳糖	グルコース
打錠圧(kg)	1400	1000	1000	1000
錠剤厚み(mm)	3.1	2.9	3.0	3.0
錠剤硬度(kg)	3.1	4.8	4.5	4.4
口腔内崩壊時間(秒)	42	65	85	76

表4より、主賦形剤としてマンニトール以外の糖類を配合した場合でも、錠剤硬度3kg以上かつ口腔内崩壊時間1分30秒以内の錠剤が得ることがわかる。

【0043】実施例11~14

実施例3と同様の製造方法であるが、その成分組成中のクロスボビドンを、クロスカルメロースナトリウム（旭化成工業社製）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（信越化学工業社製）、カルボキシメチル澱粉ナトリ

シリトール（東和化成社製）、乳糖（DMV社製）及びグルコース（松谷化学工業社製）に変えて、それぞれ実施例7、実施例8、実施例9及び実施例10の錠剤を得た。ただし、エリスリトールを配合した実施例7のみ、共粉碎時間を60分、打錠圧を1400kgとした。

【0041】実施例7~10の錠剤の評価試験結果を表4に示す。

【0042】

【表4】

ウム（松谷化学工業社製）及び部分 α 化澱粉（旭化成工業社製）に変えて、それぞれ実施例11、実施例12、実施例13及び実施例14の錠剤を得た。

【0044】実施例11~14の錠剤の評価試験結果を表5に示す。

【0045】

【表5】

表5

錠剤特性	実施例11	実施例12	実施例13	実施例14
	クロスカルメロースNa	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	カルボキシメチル澱粉ナトリウム	部分 α 化澱粉
打錠圧(kg)	1000	1000	1000	1000
錠剤厚み(mm)	3.0	3.0	3.0	3.0
錠剤硬度(kg)	4.4	4.9	3.8	4.1
口腔内崩壊時間(秒)	44	33	32	41

表5より、クロスボビドン以外の崩壊剤を配合した実施例11~14の錠剤でも、実施例3と同様に錠剤硬度が3kg以上で口腔内崩壊時間が1分以内となり、口腔内速崩壊型錠剤として優れた特性を有していた。

【0046】次に、本発明において薬効成分を含有した実施例及び比較例を示す。

【0047】実施例15~16

実施例3の共粉碎物3gに未粉碎物のマンニトール3.55g、クロスボビドン0.4g、水溶性薬効成分であるアスコルビン酸3.0g（和光純薬工業社製）及びス

テアリン酸マグネシウム0.05gを添加した後、実施例3と同様に混合・打錠して実施例15の錠剤を得た。また、上記共粉碎物3gに未粉碎物のマンニトール0.55g、クロスボビドン0.4g、アスコルビン酸6.0g及びステアリン酸マグネシウム0.05gを添加した後、同様に混合・打錠して実施例16の錠剤を得た。

【0048】実施例15~16の成分組成及び錠剤の評価試験結果を表6に示す。

【0049】

【表6】

表6

斜線	原料名	実施例3	実施例15	実施例16
		重量(%)	重量(%)	重量(%)
共粉碎物	マンニトール	27.0	27.0	27.0
	クロスボビドン	3.0	3.0	3.0
未粉碎物	アスコルビン酸	0.0	30.0	60.0
	マンニトール	65.5	35.5	5.5
	クロスボビドン	4.0	4.0	4.0
	ステアリン酸Mg	0.5	0.5	0.5
計		100.0	100.0	100.0
錠剤特性	打錠圧(kg)	1000	1000	1000
	錠剤厚み(mm)	3.1	2.9	2.9
	錠剤硬度(kg)	4.9	4.7	3.7
	口腔内崩壊時間(秒)	33	48	47

表6より、本発明の錠剤は、アスコルビン酸を約60重量%含有する場合でも口腔内速崩壊型錠剤として優れた特性を有していることがわかる。本発明の製造方法においては、未粉碎物のマンニトールと同様に圧縮成形性の低い水溶性薬効成分を多量に含めうることも理解できる実施例17～18

マンニトール3.6g、クロスボビドン0.4g及び難水溶性薬効成分であるニフェジピン0.34g(和光純薬工業社製)を含む3成分粉末を、振動ロッドミルを用いて20分間共粉碎した。この共粉碎物3.25gに未粉碎物のマンニトール6.3g、クロスボビドン0.4g及びステアリン酸マグネシウム0.05gを添加した

後、実施例3と同様に混合・打錠して実施例17の錠剤を得た。一方、実施例3の共粉碎物3gに未粉碎物のマンニトール6.3g、クロスボビドン0.4g、ニフェジピン0.25g及びステアリン酸マグネシウム0.05gを添加した後、同様に混合・打錠して実施例18の錠剤を得た。ただし、実施例17～18の打錠圧は共に800kgとした。

【0050】実施例17～18の成分組成及び錠剤の評価試験結果を表7に示す。

【0051】

【表7】

表7

原料名	実施例3	実施例17	実施例18	
	重量(%)	重量(%)	重量(%)	
共粉碎物	ニフェジピン	0.0	2.5	0.0
	マンニトール	27.0	27.0	27.0
	クロスボビドン	3.0	3.0	3.0
未粉碎物	ニフェジピン	0.0	0.0	2.5
	マンニトール	65.5	63.0	63.0
	クロスボビドン	4.0	4.0	4.0
	ステアリン酸Mg	0.5	0.5	0.5
計		100.0	100.0	100.0
錠剤特性	打錠圧(kg)	1000	800	800
	錠剤厚み(mm)	3.1	3.1	3.1
	錠剤硬度(kg)	4.9	5.1	5.1
	口腔内崩壊時間(秒)	33	31	40

表7より、ニフェジピンをマンニトールと崩壊剤の共粉碎工程中に添加した実施例17、及び共粉碎物とマンニトール未粉碎物の物理混合工程中に添加した実施例18の両錠剤は、口腔内速崩壊型錠剤として優れた特性を有していることがわかる。

【0052】なお、上記実施例17～18により製造された錠剤の溶出試験の結果を図1に示す。

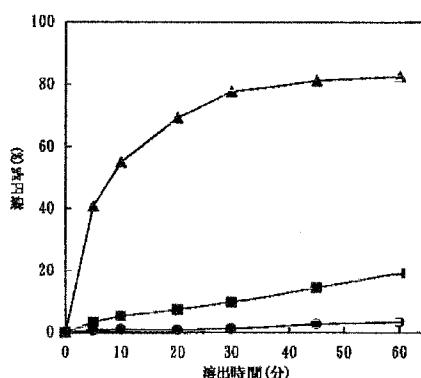
【0053】図1より、ニフェジピンは難水溶性薬効成分であるため、物理混合工程に添加した実施例18では、錠剤からの薬効成分の溶出性が遅かった。一方、ニフェジピンを共粉碎工程中に添加して微細化した実施例17では、薬効成分の溶出性を著しく改善できることが

示されている。本発明の製造方法においては、難水溶性薬効成分を混合粉碎工程中に添加することにより、製造工程の追加または変更することなく、速やかな薬効成分の溶出性を有する口腔内速崩壊型錠剤を得ることが可能であることが明らかである。

【図面の簡単な説明】

【図1】実施例17～18に従って製造された錠剤、並びに薬効成分のみ(対照)からの薬効成分の経時的溶出挙動を示すグラフである。黒丸は薬効成分のみを、黒三角は実施例17の、そして黒四角は実施例18の錠剤からの薬効成分の溶出を示す。

【図1】



フロントページの続き

(72) 発明者 伊藤 邦雄
静岡県駿東郡長泉町納米里174番地13号

F ターム(参考) 4C076 AA37 BB01 CC01 CC04 CC11
CC15 CC16 CC22 CC32 DD25
DD38 DD41C DD67 EE16B
EE32B EE38B FF06 FF70
GG03 GG14

English translation of pertinent parts of JP-A-2001-163770
(Reference 4)

Paragraph (0014)

A disintegrant which can be used in combination with the sugars included, for example, crospovidone, croscarmellose sodium, low-substituted hydroxypropylcellulose, sodium carboxymethyl starch, partially gelatinized starch, etc which can be used alone or in combination of two or more of those. Among the desintegrants, crospovidone and low-substituted hydroxypropylcellulose are preferable in order to achieve desired tablet strength and disintegration property.

Paragraph (0045)

Table 5:

Tablet property	Example 11	Example 12	Example 13	Example 14
	croscarmellose Na	low-substituted hydroxypropyl cellulose	sodium carboxymethyl starch	partially gelatinized starch
Compression pressure (kg)	1000	1000	1000	1000
Tablet thickness (mm)	3.0	3.0	3.0	3.0
Tablet strength (kg)	4.4	4.9	3.8	4.1
Oral disintegration time (second)	44	33	32	41